



A vastagbélrák kockázata gyulladásos bélbetegségben, a prevenció gyógyszeres lehetőségei

Altorjay István dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános Orvosi Kar, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen
Correspondence: altorjay@med.unideb.hu

A gyulladásos bélbetegek – különösen a colitis ulcerosában szenvedők – között egyértelműen magasabb a vastagbélrák előfordulása, bár az utóbbi évtizedben ennek mértéke mindenképpen csökkenő tendenciát mutat. A betegség kezelésére szolgáló gyógyszerek közül a mesalazinnal (5-ASA) kapcsolatban 25 éve merült föl, hogy gyulladáscsökkentő hatása mellett kemopreventív hatása is lehet. Ezt egyrészt kísérletes vizsgálatok is megerősítették, másrészt az utóbbi időben készült metaanalízisek is alátámasztják, főként colitis ulcerosában. Jelen tanulmányban a vonatkozó irodalmi és epidemiológiai adatokat tekintjük át.

KULCSSZAVAK: gyulladásos bélbetegség, colitis ulcerosa, colorectalis rák, kemoprevenció

Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disorders, possibilities of chemoprevention

Among patients suffering from inflammatory bowel disorders – especially from ulcerative colitis – the incidence of colorectal cancer is higher than in the general population. From the drugs used for the treatment of IBD it has been first supposed 25 years ago, that mesalazine might have a chemopreventive effect beside its antiinflammatory activity. This was later supported by several laboratory trials and also by clinical studies and recent metaanalyses. In the present paper epidemiologic and statistical data are summarized.

KEYWORDS: inflammatory bowel disorders, ulcerative colitis, colorectal cancer, chemoprevention

Bevezetés

A gyulladásos bélbetegségeknek (IBD) két fő típusát különböztetjük meg, nevezetesen a fekélyes vastagbélgyulladást (colitis ulcerosa) és a tápcsatorna teljes hosszában előforduló, transmuralis gyulladással járó Crohn-betegséget. Mindkét esetben krónikus, általában lassan progrediáló gyulladásos folyamatról van szó, ami logikus módon a daganatképződés fontos triggerének tekinthető (1). Ezt támasztják alá azok a

korábbi megfigyelések, miszerint gyulladásos bélbetegségekben a colorectalis rák (CRC) előfordulásának kockázata magasabb. Colitis ulcerosában a kóriszmézéstől számítva 10 év után 2%-nak, 20 év után 8%-nak és 30 év után 18%-nak találták a vastagbélrák kumulatív kockázatát (2). Crohn-betegség esetén az információk kevésbé szisztematikusak, ebben a betegcsoportban 4,5x magasabb rákrisikót írtak le az egészséges populációval összevetve (3). Ismeretes olyan feldolgozás is, amely szerint a gyulladásos bélbetegek halá-

lozásában mintegy 15% a colorectalis rák (4). A legfrissebb epidemiológiai áttekintés a közelmúltban Kanadából származik (5), amelyben 1998 és 2015 között vizsgálták 35 985 IBD-páciens sorsának alakulását, átlagosan 8 éves követés során 2275 esetben alakult ki rák, de az éves előfordulás aránya 2015 felé haladva szignifikánsan csökkent. Ezzel együtt még mindig magasabb maradt a Quebec-i átlagpopulációhoz képest (SIR 1,39; 95% CI: 1,19–1,60). Az extraintestinalis tumorok előfordulása nem szignifikáns mértékben növekvő tendenciát mutatott, az IBD-s betegekben a malignomák előfordulása krónikus vesebetegséggel, krónikus tüdőbetegséggel és cukorbetegséggel mutatott összefüggést.

5-aminoszalicilsav (5-ASA) kemopreventív hatása

Az 5-aminoszalicilsav (5-ASA), mint a gyulladásos bélbetegségek kezelésében évtizedek óta használt készítmények (szulfasalazin, olszalazin, mesalazin stb.) fő hatóanyaga egy jól tolerálható gyulladásgátló gyógyszernek bizonyult, amely hatékonyan csökkenti a bél gyulladásos folyamatait és elősegíti a nyálkahártya gyógyulását. Az általános gyakorlatunkban szinte minden gyulladásos bélbetegségben szenvedő páciens szed ilyen készítményt. Először 25 évvel ezelőtt fogalmazták meg (Pinczowski et al. 1994), hogy az 5-ASA tartós szedése preventív hatású lehet colitis ulcerosa esetén a vastagbélrák kifejlődésével szemben. Az ő megfigyelésük szerint a szulfasalazin 62%-kal csökkentette a CRC kockázatát (6). Ez a megfigyelés azután óriási érdeklődést váltott ki és számos elemzés követte, hogy megerősítse, vagy éppen cáfolja az 5-ASA kemopreventív hatékonyságára vonatkozó elképzeléseket. Vannak tanulmányok, amelyek gyulladásos bélbetegek CRC-vel összefüggő morbiditását alacsonyabbnak találták 5-ASA-kezelés mellett (7–10). Más tanulmányok ezt nem találták szignifikánsnak (11, 12). Kétségtelen, hogy a kérdés meglehetősen bonyolult, számos szempont befolyásolhatja az eredményeket – úgymint a gyógyszer dózisa, a szedés időtartama, a gyulladásos betegség fajtája, kiterjedése, a dysplasia bizonyított megléte, vagy éppen ennek hiánya stb. Éppen ezért a témában készült metaanalízisek eredményei jelentős eltéréseket mutatnak. A téma aktualitását demonstrálja azonban, hogy az elmúlt néhány évben is születtek újabb felmérések (13, 14).

Az 5-ASA kemopreventív hatékonyságának mechanizmusai

A téma másik fontos megközelítése annak elemzése, hogy milyen mechanizmusok igazolhatják, vagy sugallhatják az 5-ASA kemopreventív hatékonyságát. Az 5-ASA-kezelés apoptosist indukált CRC-ben (15), szájon át alkalmazott 5-ASA sporadikus vastagbélpolypok esetén néhány nap után fokozta az apoptosist és csökkentette a nyálkahártyasejtek proliferációját (16). Sejtvonalakon végzett vizsgálatok során a mesalazin leginkább bizonyított hatékonysága a PPAR γ -expresszió emelkedése (HT-29 CRC-sejtvonala) (17), NF- κ B-expresszió csökkenése (Caco2-sejtvonala és colon mucosa) (18), a Wnt/ β catenin út (DLD-1-sejtvonala és colon mucosa) (19) és a COX-2-expresszió csökkenése (HT-29 CRC-sejtvonala) (20) esetében volt demonstrálható. Egy újabb kísérletes munkában (21) sorozat colon biopsziás mintákban értékelték az

5-ASA target gének expresszióját, amelyek tartós mesalazin kezelésben részesülő colitis ulcerosás betegekből származtak. 62 enyhe-középsúlyos betegből vettek mintákat, a vizsgálat indításakor és 2-6 év után, folyamatos 5-ASA-kezelés mellett. Ezekben a transzkripciós szintek változásait vetették össze a kezelési eredményekkel, endoszkópos és klinikai paraméterekkel. A colorectalis rák karcinogeneziséhez asszociált, 5-ASA target gének átíródása szignifikánsan csökkent tartós gyógyszeres kezelés hatására ($p < 0,005$ – $0,03$). A többszörös lineáris regressziós modell szignifikáns kapcsolatot mutatott a Ki-67, NF- κ B (p65), PPAR γ , COX-2 és IL-8, CDC25A átíródási szintek változása és a tartós 5-ASA-expozíció között ($p \leq 0,05$). A Ki-67, NF- κ B (p65), és a CXCL10 átíródás korrelációt mutatott az endoszkópos subscore csökkenésével ($p \leq 0,05$) is. A COX-2, IL-8, CDC25A, és a TNF-transzkripció szoros összefüggés mutatott a DAI score-ral ($p \leq 0,05$), míg a Nancy szövettani score-ral a COX-2 és az IL-8 átíródás szintje korrelált ($p \leq 0,05$). Ezek az adatok, amelyek a karcinogenezisben szereplő gének aktivitáscsökkenését demonstrálják 5-ASA-kezelés mellett, bár nem mindig különíthetők el a gyulladáscsökkentő aktivitástól, mégis jól támogatják az 5-ASA feltételezett kemoprevenziós hatékonyságát is.

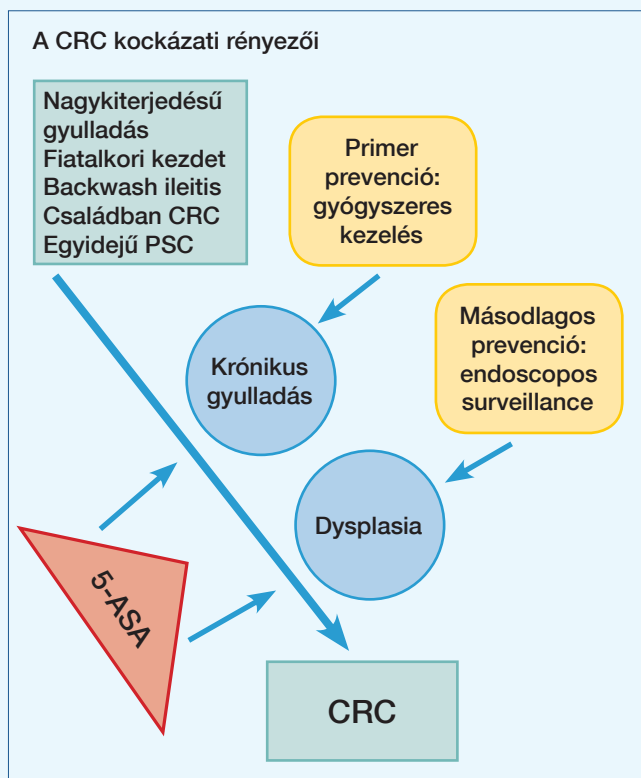
A CESAME-kohortot 680 francia gasztroenterológus hozta össze 2004-ben, amikor összesen 19 486 konszekutív IBD-beteget vontak be kizárási kritériumok nélkül, 2 éves utánkövetés céljából. 2007 decemberében a betegek 84,5%-át, 16 459 beteg adatait sikerült lezárni. *Carrat F és munkatársai* feldolgozása a korábbi gyógyszeres kezelés és a malignus elfajulás összefüggéseit vizsgálta (10). 144 tumoros esetet találtak, ezt 286 kontrollal vetették össze, átlagéletkor 52 év volt, a betegek 41%-a volt nő és 37%-ban szerepelt Crohn-betegség a kórismék között. A vastagbél-érintettség 78%-ban volt extenzív, az IBD fennállása átlagosan 15 év volt. A betegek valamivel több, mint 50%-a szedett szalicilát készítményt, átlagosan 9 esztendeig, míg 22%-uk thiopurin készítményt. 11 betegnek volt PSC-je, a kontrollcsoport 3 betegével szemben, ők ursodeoxycholsavat szedtek. A részletes statisztikai feldolgozás során régóta fennálló, kiterjedt vastagbél-érintettséggel járó colitis ulcerosás betegekben az 5-ASA-kezelés csökkentette a malignus elfajulás kockázatát (OR = 0,302, 95% CI: 0,135–0,675, $P = 0,0036$), míg Crohn-betegségben ez nem volt kimutatható (OR = 0,736, 95% CI: 0,348–1,556, $P = 0,4223$). A thiopurin kezelés nem mutatott kapcsolatot a CRC előfordulásával (OR = 0,828, 95% CI: 0,488–1,403, $P = 0,4826$), de védőhatást sem lehetett igazolni, a PSC fennállása viszont jól ismert módon jelentősen növelte a CRC előfordulását (OR = 8,321, 95% CI: 1,172–59,10, $P = 0,0342$).

Colitis ulcerosa kezelésében általában alkalmazott gyógykezelések esetleges rákelőző hatásai

Bezzio és munkatársai egy alapos feldolgozásban (22) a colitis ulcerosa kezelésében általában alkalmazott gyógykezelések esetleges rákelőző hatását tekintették át, a szakértői kommentek alapján az alábbi összefoglalást adják:

1. a mesalazin, mint egy aszpirinszármazék, amelynek kemopreventív potenciálját sporadikus CRC-ben kimutatták és polypok növekedését is gátolhatja, klinikai

1. ábra: Colitis ulcerosa, rákveszély, kemoprevenció összefüggései



megfigyelések és állatkísérletek egyaránt támogatják, hogy az 5-ASA főként COX-dependens módon gátolja a tumorsejtek növekedését, metaanalízisek szerint a CRC kockázatát nagyjából felezi, tartós használata javasolt.

2. A thiopurinok képesek tartós remissziót indukálni, gyulladást csökkenteni, azonban daganatprevencióra történő adásukra nincsenek evidenciák, így ebből a célból ez nem tanácsolható.
3. A TNF α -gátlók igen hatékony gyulladáscsökkentő és nyálkahártya gyógyító hatással bírnak, ami logikusan csökkenthetné a CRC-rizikót, de a viszonylag kisebb esetszámok mentén ezt a feltevést evidenciák még nem erősítik meg.
4. UDCA (ursodeoxycholsav) alkalmazására PSC-ben szokott sor kerülni, de vastagbélrákkal kapcsolatban a kemopreventív hatását nem támasztják alá klinikai adatok, így ilyen célból történő adása nem indokolt.
5. Folsav: meggyőző bizonyítékok hiányában nem javasolható.
6. Statinok: meggyőző bizonyítékok hiányában nem javasolható.
7. NSAID-készítmények: inkább rontják a gyulladásos bélbetegség klinikai állapotát, kemoprevencióra nem alkalmasak.

Lényegében hasonló következtetést fogalmaztak meg egy újabb elemzésben *Peyrin-Biroulet és munkatársai* is (23). A téma vázlatos áttekintésére szolgál az 1. ábra.

Az 5-ASA-val foglalkozó legújabb klinikai tanulmányok

Az 5-ASA-val foglalkozó klinikai tanulmányokból érdemes néhányat a legújabb feldolgozásokból áttekintünk. Az egyik legrészletesebb elemzésben (24), *Xinuin Qui és munkatársai* összesen 26 tanulmányt dolgoztak föl, ebből 15 dolgozat kizárólag colitis ulcerosás betegekről szólt, egy dolgozat csak Crohn-betegek adatait elemezte és 10 dolgozat foglalkozott mindkét betegség formával. Összesen 1958 betegben alakult ki colorectalis rák, vagy dysplasia, amit 13 492 IBD-s kontroll pácienssel vetettek össze. Az 5-ASA kemopreventív hatásának bizonyult a poolozott analízis során CRC/Dysplasiával szemben (OR= 0,58, 95% CI: 0,45–0,75) IBD-ben. Azonban ez a védőhatás csak a klinikai tanulmányokban (OR=0,51) és nem a populációs tanulmányokban (OR=0,71) volt egyértelműen kimutatható, továbbá a colitis ulcerosában szenvedő betegekben bizonyult egyértelműnek (OR=0,46; 95% CI: 0,34–0,61), míg Crohn-betegség esetén gyengébb volt (OR=0,66; 95% CI: 0,42–1,03). A védőhatás a részletesebb feldolgozás során a colorectalis rákra vonatkozóan határozottabb volt (OR = 0,54; 95% CI: 0,39–0,74), mint a dysplasia esetén (OR = 0,47; 95% CI: 0,20–1,10). Fontos volt a dózissal kapcsolatos megállapítás is, miszerint a $\geq 1,2$ g/nap meszazalin dózis nagyobb védőhatást biztosított, mint az $< 1,2$ g/nap dózisu kezelés. Végezetül úgy találták, hogy a szulfasalazin dózistól függetlenül nem mutatott protektív hatást! *Bonovas és munkatársai* (25) áttekintése harmincegy tanulmányból származó 2137 vastagbél-daganattal foglalkozik, amelyek 76%-a volt rák. Az általános összegzés szerint az 5-ASA-használat protektív hatásának bizonyult (RR = 0,57; 95% CI: 0,45–0,71). Azonban a colorectalis rák kockázat csökkentése döntően ulceratív colitisben volt kimutatható (RR = 0,50; 95% CI: 0,38–0,64), míg Crohn-betegségben nem volt jelentős (RR = 0,76; 95% CI: 0,43–1,33). A meszazalin (mesalamine) protektív hatása a dózissal összefüggést mutatott, míg a szulfasalazin védő hatása jelentéktelen volt (RR = 0,72; 95% CI: 0,51–1,01).

Következtetések

Összefoglalva: a gyulladásos bélbeteg – különösen a colitis ulcerosában szenvedők – között egyértelműen magasabb a vastagbélrák előfordulása, bár az utóbbi évtizedben ennek mértéke mindenképpen csökkenő tendenciát mutat. A betegség kezelésére szolgáló gyógyszerek közül 25 éve tekintenek úgy az 5-ASA-készítményekre, a meszazalinra, mint aminek kemopreventív hatása lehet. Számos kísérlet mellett klinikai metaanalízisek is alátámasztani látszanak, hogy a meszazalin a gyulladáscsökkentő hatáson kívül más mechanizmusok révén is csökkenti a dysplasia és a rákos elfajulás veszélyét, tartós alkalmazása tehát főként colitis ulcerosában indokoltnak tekinthető. Újabb adatok szerint előnyösebb a napi 1,2 gramm dózist meghaladó adagolás, másrészt a metaanalízisek nem igazoltak hasonló védőhatást a szulfasalazin esetén.

Irodalom

Megtálalható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu oldalon.